Aus der Universitätskinderklinik Würzburg.
(Vorstand: Professor Dr. H. Rietschel.)

Die therapeutische Wirksamkeit der normalen Seren verschiedenen Ursprungs bei experimenteller Schleimhautdiphtherie des Meerschweinchens.

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Maria Schulz

aus Naßwalderthorhaus.

J. V. Bauner's Buchdruckerei, Inh. Ludwig Bauner, Mellrichstadt
1936.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät.

Referent:
Privatdozent Dr. v. Bormann.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549803_0167

Meiner lieben Mutter
in Dankbarkeit gewidmet.

Die therapeutische Wirksamkeit der normalen Seren verschiedenen Ursprungs bei experimenteller Schleimhautdiphtherie des Meerschweinchens.

Schon immer gab es Autoren, die Behrings Ansicht, die heilende Wirkung des Diphtherieserums beruhe auf einer „spezifischen Absättigung" des Diphtherietoxins, nicht anerkannten. Vor allem war es Bingel, der an 937 Diphtheriefällen, von denen er die Hälfte (466) mit Leerserum behandelte, klinisch festgestellt haben wollte, daß das Leerserum in seiner Wirksamkeit dem Diphtherieserum in nichts nachstünde. Daraus schloß er auf unspezifische Wirksamkeit des Diphtherieserums durch sein Protein. Unter dem Eindruck des Versagens von auch großen Serumdosen bei malignen Fällen der letzten Diphtherieepidemie (ab 1926) haben Bingelsche Ansichten über die unspezifische Wirkung des Diphtherieserums wiederholt Anklang gefunden. Wie Bingel glaubten auch Hottinger und Lorenz auf Grund ihrer Versuche sowohl beim spezifischen Diphtherieserum als auch beim unspezifischen Pferdeleerserum gleiche Wirksamkeit feststellen zu können. Ferner hat Hottinger das Pferdeleerserum auch therapeutisch an 30 mittelschweren Diphtheriefällen ausprobiert, wobei er zu ähnlichen Ansichten wie Bingel gelangte. Die Resultate Bingels wurden von Kolle, Schloßberger, Friedberger, Sato, S. Meyer sowie Kastenmeyer nachgeprüft an Hand sowohl mit Diphtheriebazillenkulturen als auch mit Diphtherietoxin gespritzten Meerschweinchen. Diese Autoren kamen nun zu dem gemeinsamen Ergebnis, daß das spezifische Diphtherieserum zweifellos an Wirksamkeit dem unspezifischen Pferdeleerserum weitaus überlegen ist. Doch konnten sie eine gewisse Wirksamkeit auch beim Pferdeleerserum feststellen, die allerdings nur dann zu Tage trat, wenn kleine Giftdosen bezw. schwach virulente Erreger gewählt wurden. Auch werden die Ansichten von Bingel,

Hottinger und Lorenz über gleiche Wirksamkeit von Diphtherie- und Pferdeleerserum von den meisten Klinikern auf Grund der Erfahrungen am Krankenbett verworfen. (v. Bockay, Rietschel, Feer, v. Bormann u. a. m.) Zur weiteren Klärung dieser Frage prüften v. Bormann und Scheurer vergleichend an Hand einer diesmal richtigen Konjunktivaldiphtherie von Meerschweinchen sowohl das antitoxinhaltige Serum wie das Pferdeleerserum auf ihre Wirksamkeit. Sie stellten fest: „eine weitgehende Ueberlegenheit des Diphtherieserums über das Leerserum", ferner aber, daß „auch dem Leerserum, wenigstens soweit eine leichtere Infektion vorliegt, eine beachtliche therapeutische Wirksamkeit zukommt". Meine Aufgabe war es nun zu prüfen, ob diese gewisse therapeutische Wirksamkeit an die Eigenschaft des Pferdeserums gebunden ist bezw. ob sie auch anderen normalen Tierseren zukommt.

Methodik: Es wurde mit einer glühenden Platinöse die Konjunktivalschleimhat des rechten unteren Augenlides angebrannt. Grundsätzlich wurde vor dem Eingriff durch Einträufeln einer 5% Kokainlösung in die beiden Augen jeden Tieres die Konjunktivalschleimhaut schmerzunempfindlich gemacht. Daraufhin wurde etwas einer Diphtheriebazillenaufschwemmung in den Konjunktivalsack hereingebracht. An entsprechender Stelle des linken unteren Lides wurde zur Kontrolle eine gleiche Brandverletzung gesetzt. Zur jedesmaligen Infektion wurde innerhalb des in Frage kommenden Versuches nur ein und derselbe Bazillenstamm verwendet. Nach ungefähr 9 Stunden war der Augenbefund durchschnittlich folgender: Rechts eine beginnende bis mittelschwere ja gar schwere Conjunctivitis, links eine leichte Reizconjunctivitis. Das Serum wurde nur einmal, intramuskulär, gespritzt, und zwar stets in einer Menge von 1 ccm, gleichgültig, welches Serum verwendet wurde. Das verwendete Diphtherieantitoxinserum war ein 500-faches Behring-Präparat. Als Pferdeleerserum wurde Hämostix, ein Präparat des Laboratoriums Roußel (P. Magni, Frankfurt a. Main) verwendet. Sein Gehalt an Diphtherieantitoxin überschritt nicht 1/50 A. E. pro ccm. Das Meerschweinchenserum wurde durch Herzpunktion gewonnen. Es handelte sich um ein Mischserum von mehreren nicht vorbehandelten Tieren. Die Versuchsdauer betrug 8 Wochen. In den ersten 4 Wochen erfolgte Kontrolle der Augenbefunde und des Gewichts täglich bezw. jeden 2. Tag. Später entsprechend weniger. Starb das Tier, so wurde nur dann Diphtherietod angenommen, wenn die dafür typischen Sektionsbefunde, seröser Pleuraerguß und starke Injektion der Nebennieren, vorlagen. Die Conjunctivitis des infizierten Auges ging stets in eitrige Conjunctivitis über, wobei auch das Auge in Mitleidenschaft gezogen wurde. Schädigungen, die manch-

mal nach dem Abheilen des diphtherischen Prozesses zurückblieben, wurden je nach ihrer Schwere in 3 Grade eingeteilt, und zwar: In erster Gruppe wurden leichte, in zweiter schwerere Trübungen und Staphylome, in dritter Gruppe Bulbusschwund beträchtlichen Grades bezw. Verlust des Auges überhaupt zusammengefaßt.

Meine nähere Aufgabe bestand vor allem darin, an so infizierten Tieren die therapeutische Wirksamkeit von Pferdeleerserum mit der von Meerschweinchenserum zu vergleichen. Vergleichende Kontrollserien mit einem 500fachen Diphtherieserum sowie ohne Serumbehandlung wurden selbstredend mitangelegt.

Serie XII.

Zwei 18stündige Diphtherie-Löfflerkulturen von 2 verschiedenen Stämmen, die von einer einfachen Diphtherie stammten, wurden mit je 1 ccm physiologischer NaCl-Lösung abgeschwemmt und beide Lösungen zusammengegossen. Mit dieser Mischung wurde dann die Infektion in der oben beschriebenen Weise vorgenommen. Wie oben (siehe Methodik) bereits erwähnt wurde, erhielten alle Tiere aller Serien stets 1 ccm des jeweiligen Serums, hiermit alle Diphtherieserumtiere stets 500 A. E. Nach unseren Erfahrungen (siehe dazu auch v. Bormann und Scheurer) kommen unter vorher nicht behandelten Meerschweinchen kaum Tiere vor, die eine Diphtherieimmunität aufweisen. Wir haben daher von der Auswertung des normalen Meerschweinchenserums Abstand genommen. Von 34 erkrankten Tieren wurden 9 Stunden nach der Infektion 6 mit Pferdeleerserum, 11 mit Serum von normalen gesunden Meerschweinchen, 6 mit 500fachem Behringschen Diphtherieserum behandelt. Weitere 11 Tiere blieben ohne Serumbehandlung. Von den 11 Kontrolltieren starben 8 an akuter Diphtherieintoxikation, 3 blieben am Leben, wobei 1 Tier völlig gesund wurde, 1 Tier eine Schädigung II. Grades, 1 Tier eine solche III. Grades davontrug. Von den 6 Diphtherieserumtieren starb keines, 5 wurden ganz gesund, 1 Tier zeigte eine Schädigung III. Grades. Anders verhielten sich die Hämostixtiere und Meerschweinchenserumtiere: Von den 6 Hämostixtieren starben 3 an akuter Diphtherie, 1 Tier ging in der 3. Woche ein, wobei bei der Sektion makroskopisch kein Befund erhoben werden konnte. Wir nehmen daher einen Diphtheriespättod an. 2 Tiere blieben am Leben mit einer Schädigung I. bezw. III. Grades. Die 11 mit Meerschweinchenserum behandelten Tiere zeigten folgende Ergebnisse: 7 starben an Diphtherieintoxikation, 2 an Diphtheriespättod. Nur 2 blieben am Leben, beide mit einer Schädigung II. Grades. Man gewinnt hier zuerst einen gewissen Eindruck, daß die

Meerschweinchenserumtiere schlechter abgeschnitten hätten als die Pferdeserumtiere (2 lebende blinde Tiere von 11 gegenüber 2 lebenden — darunter 1 blindes Tier bei 6). Zieht man jedoch in Betracht, daß die Gesamtinfektion relativ gelinde war, sodaß von 11 unbehandelten Kontrolltieren 3 am Leben blieben, wovon 1 sogar völlig gesund wurde, so können aus den Resultaten dieser Serie keine weitgehendere Schlußfolgerungen gezogen werden.

Serie XV.

In dieser Serie wurden insgesamt 24 Tiere infiziert. 7 davon erhielten (9 Stunden nach der Infektion) Hämostix, 7 das Serum von gesunden normalen Meerschweinchen, 5 Diphtherieserum und 5 blieben unbehandelt. Die 5 unbehandelten Tiere starben alle in den ersten Tagen an akuter Diphtherieintoxikation. Die 5 Diphtherieserumtiere blieben alle am Leben und zwar wurde 1 Tier völlig gesund, 3 zeigten eine Schädigung II. Grades, 1 eine Schädigung III. Grades. Die Meerschweinchenserumtiere starben alle den Diphtheriefrühtod. Von den 7 Hämostixtieren überstand 1 Tier die Infektion und zwar mit einer Schädigung III. Grades. Die übrigen 6 Tiere starben den Diphtheriefrühtod. Diesmal war die Infektion sehr stark. So wiesen z. B. auch die Diphtherieserumtiere einen sehr hohen Prozentsatz von Augenschädigungen auf. Deshalb wurden auch die klinischen Einzelheiten des Krankheitsverlaufs durch zu schnelles Dahinsterben (innerhalb von 24—48 Stunden) verwischt. Daher ist auch der Entscheid dessen ungeachtet, daß 1 Tier von den Hämostixtieren überlebte, (die Meerschweinchenserumtiere starben alle), kaum möglich zutreffen.

Serie XVIII.

In dieser Versuchsreihe wurden 60 Tiere infiziert. 15 davon erhielten je 1 ccm Hämostix, 15 weitere je 1 ccm 500-faches Diphtherieserum, 15 je 1 ccm Meerschweinchenserum, 15 blieben ohne weitere Behandlung. Von den zuletzt genannten Tieren starben 13 in der 1. Woche, 1 Tier in der 2. Woche, 1 Tier überlebte die Infektion, zeigte aber eine Schädigung II. Grades. Die 15 Diphtherieserumtiere überlebten alle die Infektion. Von ihnen trugen 2 eine Schädigung II. und 2 eine solche III. Grades davon. Die Schädigung III. Grades bestand in einer weitgehenden Bulbusschrumpfung. Ganz anders verhielten sich in dieser Versuchsreihe die 15 Pferdeleerserumtiere: Von diesen starben nur 3 Tiere und zwar 2 den Diphtheriefrüh- und 1 den Diphtheriespättod. 4 wurden wieder völlig gesund, 2 zeigten eine Schädigung I. Grades, 2 eine solche II. Grades, 4 eine solche III. Grades. Von diesen letzten Tieren verloren 3 ihr Auge vollständig, bei einem Tier trat ähnlich wie bei den Diphtherieserumtieren nur eine weitgehende Bulbusschrump-

fung ein. Die Infektionen der 15 Meerschweinchenserumtiere verliefen alle ausnahmslos tödlich. Die Tiere starben innerhalb der ersten 24—48 Stunden an akuter Diphtherieintoxikation. Diese Versuchsreihe zeigt vor allem die weitgehende Ueberlegenheit des spezifischen Diphtherieserums bei einer unzweideutigen therapeutischen Wirksamkeit auch des Pferdeleerserums. Nicht nur, daß im Gegensatz zum Pferdeleerserum alle Diphtherieserumtiere am Leben blieben, sondern es wurden 11 von ihnen im Gegensatz zu nur 3 Pferdeleerserumtieren völlig gesund. Auch verlief der Augenprozeß bei den Diphtherietieren im allgemeinen leichter, die Krankheitserscheinungen verliefen schneller und die Restzustände waren geringer. Hervorzuheben wäre auch, daß der bereits abgeklungene Augenprozeß nicht selten bei den Pferdeleerserumtieren wieder aufflackerte, was bei den Diphtherieserumtieren nur ausnahmsweise der Fall gewesen ist. Nun zeigte aber, wie bereits gesagt, das Pferdeleerserum eine ganz beachtliche therapeutische Wirksamkeit. Im Gegensatz zu den unbehandelten Kontrolltieren, wobei von 15 Kontrolltieren nur 1 überlebte, konnte mit Pferdeleerserum 11 Tieren das Leben erhalten werden. Dabei wurden 3 völlig gesund, 8 dagegen wiesen mehr oder weniger erhebliche Schädigungen auf. Nichts derartiges konnten wir mit Meerschweinchenserum erreichen. Es versagte vollkommen. Von den 15 Tieren starben alle in kürzester Zeit an akuter Diphtherieintoxikation.

Also sehen wir bei dieser Serie eine deutliche therapeutische Wirksamkeit eines augenscheinlich unspezifischen Pferdeleerserums neben völliger Wirkungslosigkeit eines für die erkrankten Tiere arteigenen, ebenfalls unspezifischen Serums. Es sei jedoch hervorgehoben, daß das Pferdeleerserum immerhin noch etwa 1/50 A. E. in 1 ccm enthalten hat. Nur weitere Versuche können daher klären, ob der Grund zu diesem verschiedenartigen Verhalten der beiden Leersera in der Artfremdheit des Pferdeleerserums bezw. in seinem, wenn auch sehr geringen Antitoxingehalt zu suchen ist. Möglich, daß das arteigene Meerschweinchenserum nicht den unspezifischen Reiz wie das artfremde Pferdeleerserum setzen kann, so etwa auf die Bildungsstätten der Antikörper der Diphtherieinfektion. Versuchstechnisch sei an dieser Stelle nur noch eine Frage erörtert: Wie wir aus den beiden ersten Serien ersehen können, ist es für den Ausfall der Versuche von größter Wichtigkeit, die Infektionsstärke richtig zu treffen. Fällt die Infektion sehr schwer aus, so wird das schwache Vermögen des unspezifischen Serums über den Haufen gerannt und die Resultate werden durch allgemeines Sterben an akuter Diphtherieintoxikation nivelliert (Serie XV). Fällt der Infekt hingegen zu schwach aus, dann verläuft die Krankheit manchmal derart milde, daß

die unbehandelten Kontrolltiere sich von den übrigen Tieren nur wenig, ja gar nicht unterscheiden. Die richtige Infektionsdosis zu treffen wird durch die außerordentliche Wandelbarkeit der Virulenz und Toxizität der Diphtheriestäbchen von Subkultur zu Subkultur sehr erschwert.

Zusammenfassung: An 3 Versuchsreihen von 34, 24 und 60 Tieren wird die therapeutische Wirksamkeit von Pferdeleerserum und von Meerschweinchenleerserum ausprobiert. Eine entsprechende Anzahl von Kontrollen mit 500fachem Diphtherieserum bezw. gänzlich unbehandelten Tieren wird angelegt. Es ergibt sich vor allem aus der III. Reihe (60 Tiere), bei der die Diphtherieinfektion weder zu stark noch zu schwach ausfällt, sodaß die therapeutischen Unterschiede einzelner Serumarten genügend deutlich zum Ausdruck kommen können, daß neben der überragenden therapeutischen Wirksamkeit des 500fachen Diphtherieserums, auch dem Pferdeleerserum eine nicht unbeträchtliche therapeutische Wirksamkeit zukommt. Diese fehlt vollkommen dem Meerschweinchenserum. Die Entscheidung, ob sie auf geringere unspezifische Reizwirkung des arteigenen Serums gegenüber dem artfremden oder auf die in demselben enthaltenen Spuren des Antitoxin (1/50 A. E. pro ccm) zurückzuführen ist, sei weiteren Versuchen vorbehalten.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Privat-Dozent Dr. von Bormann für Ueberlassung des Themas und Uebernahme des Referates sowie für seine hilfsbereite Unterstützung meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Literatur-Nachweis.

1) Bingel, Dtsch. Arch. klin. Med. 125, 284 (1918).

2) v. Bockay, Erg. inn. Med. 42, S. 463.

3) Bürgers u. v. Bormann, Z. Imm.-Forsch. 76, 1 (1932).

4) V. Bormann u. Scheurer, Z. Kinderheilk. 55, S. 73, 1933.

5) Feer, Münch. med. Wschr. 1919, 343.

6) Friedberger, Berlin. klin. Wschr. 1919, 151.

7) Herzfeld, Münch. med. Mschr. 1919, 954.

8) Hottinger, Ueber die maligne sog. toxische Diphtherie, Abhandlung aus der Kinderheilk. H. 31 Berlin.

9) Hottinger u. Lorenz, Klin. Wschr. 1931, 2351.

10) Kastenmeyer, Arch. Kinderheilk. 67, 365 (1919).

11) Kolle u. Schloßberger, Med. Klin. 1919, 1, 83, 553, 579, 759.

12) Meyer, H., Dtsch. med. Wschr. 1920, 1048.

13) Meyer, S., Münch. med. Wochschr. 1919, 873.

14) Moro, Mschr. Kinderheilk. 34, 193 (1926).

15) Rietschel, Münch. med. Wschr. 1933, S. 1927. Med. Klin. 1934, Nr. 15.

16) Sato, Z. Immun. Forsch. 34, 365 (1922).

17) Schick, Kassowitz u. Busacchi, Z. exper. Med. 4, 83, (1916).

Lebenslauf.

Am 24. V. 1910 wurde ich als Tochter der Eheleute Adam Schulz und Maria, geb. Müller, zu Thorhaus b. Höchen geboren. In Höchen besuchte ich die Volksschule. Ab September 1924 besuchte ich das hum. Gymnasium in Speyer a. Rh., das ich im Februar/März 1929 absolvierte. Mein medizinisches Studium begann ich in Würzburg, wo ich im Juli 1931 die ärztliche Vorprüfung bestand. Zwei klinische Semester verbrachte ich in München, die letzten vier klinischen Semester in Würzburg, wo ich am 7. Januar 1935 das medizinische Staatsexamen beendete.

Maria Schulz.

Ich versichere hiermit ehrenwörtlich, daß ich vorstehende Dissertation selbständig und ohne jede fremde Hilfsmittel verfaßt und auch keine anderen Quellen als die angegebenen benützt habe.

Maria Schulz.